

PCT

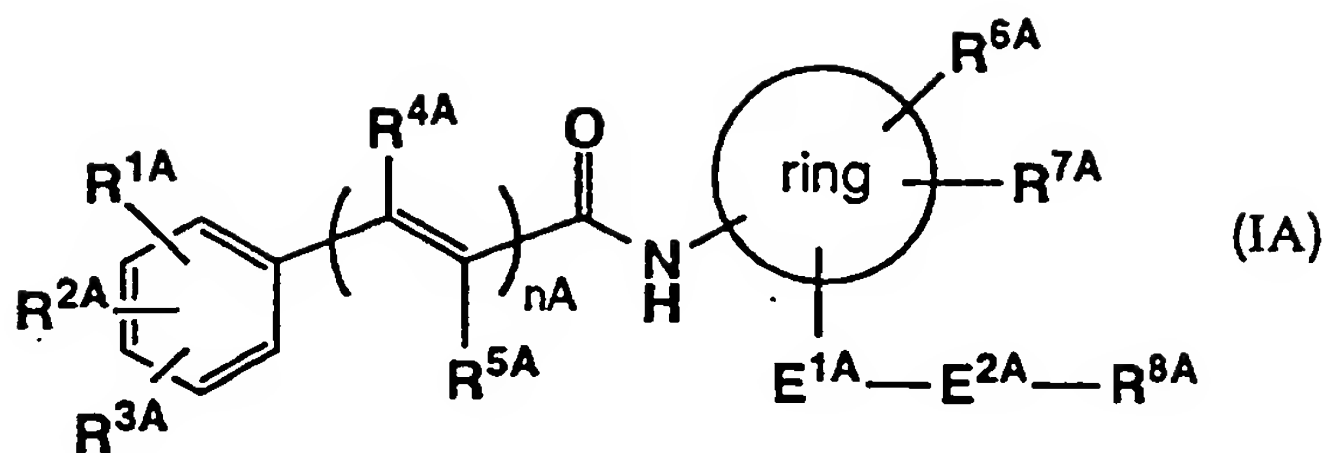
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/165, 31/195, 31/215, 31/41, 31/44, C07C 235/56, C07D 213/75	A1	(11) 国際公開番号 WO99/07357 (43) 国際公開日 1999年2月18日(18.02.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03484 (22) 国際出願日 1998年8月5日(05.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/214960 1997年8月8日(08.08.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)(JP/JP) 中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)(JP/JP) 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: γ -TYPE REGULATORS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (54) 発明の名称 ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤 (57) Abstract <p>γ-Type regulators for peroxisome proliferator-activated receptor which contain as the active ingredient compounds represented by general formula (IA), nontoxic salts thereof, or hydrates of the same: wherein R^{1A}, R^{2A} and R^{3A} represent each H, alkyl, alkoxy, halogeno, CF_3, nitro, etc.; R^{4A} and R^{5A} represent each H or alkyl; R^{6A} and R^{7A} represent each H, alkyl, alkoxy, halogeno, CF_3, nitro, etc.; E^{1A} represents \underline{O} or \underline{S}; E^{2A} represents alkylene; the ring moiety represents a benzene or pyridine ring; and nA is 0 or 1. Because of having the activity of regulating the peroxisome proliferator-activated receptor, the compounds of general formula (IA) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents and preventives and/or remedies for diseases caused by metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipidemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases and hyperphagia.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(IA)</p> </div>		

一般式 (I A) :



(式中、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}はH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、ニトロ基等；R^{4A}、R^{5A}はH、アルキル基；R^{6A}、R^{7A}は、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、ニトロ基等；E^{1A}はO、S；E^{2A}はアルキレン；ring部はベンゼン環、ピリジン環；nAは0または1)で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体γ型制御剤。

一般式 (I A) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症の予防および／または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TC	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 書

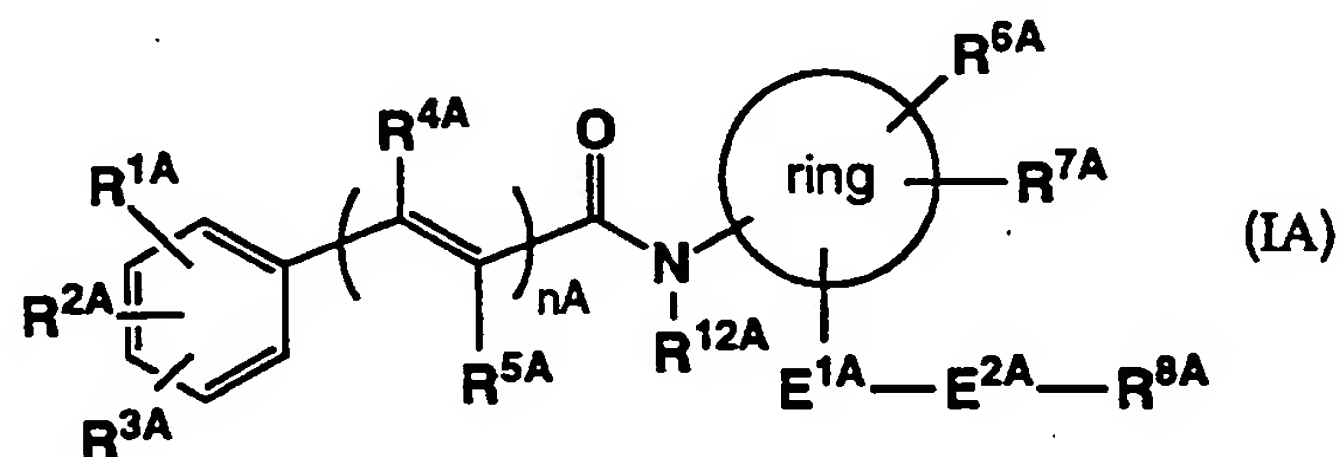
ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤

5

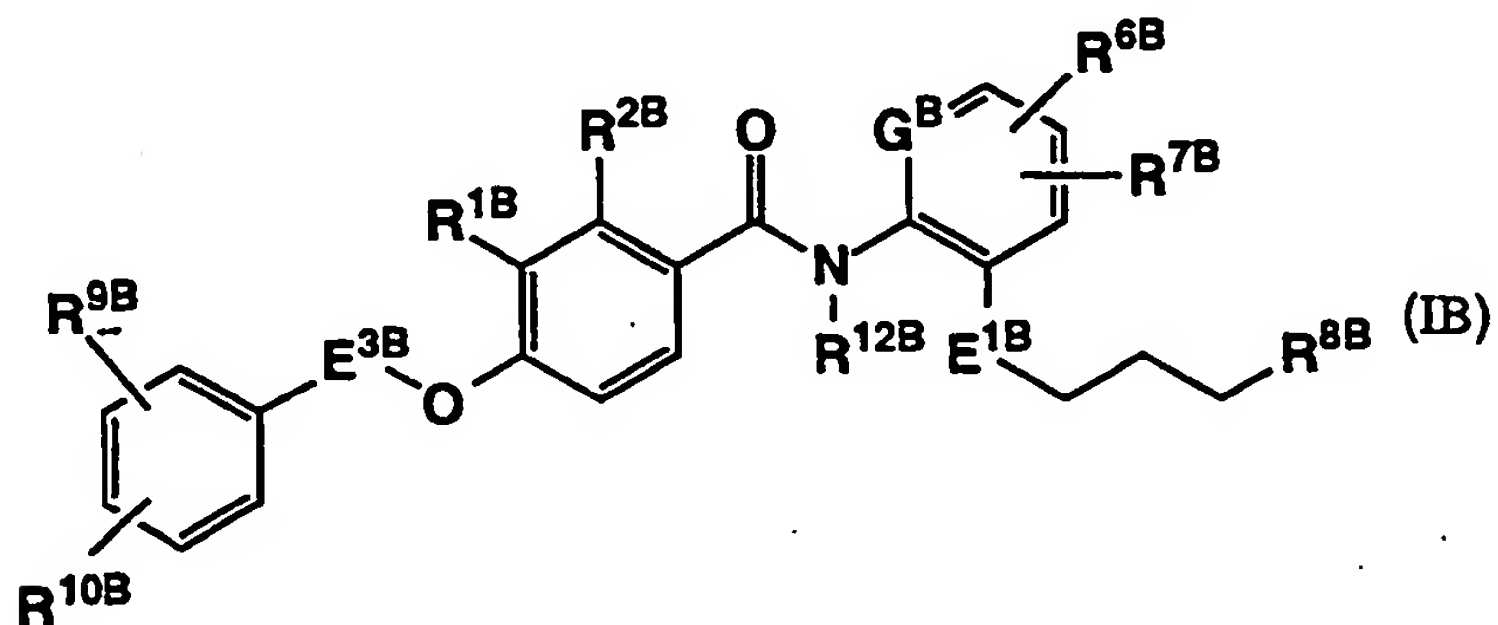
技術分野

本発明は一般式 (I A) で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤、および一般式 (I B) で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物に関する。

10 さらに詳しくは、一般式 (I A)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤、および一般式 (I B)



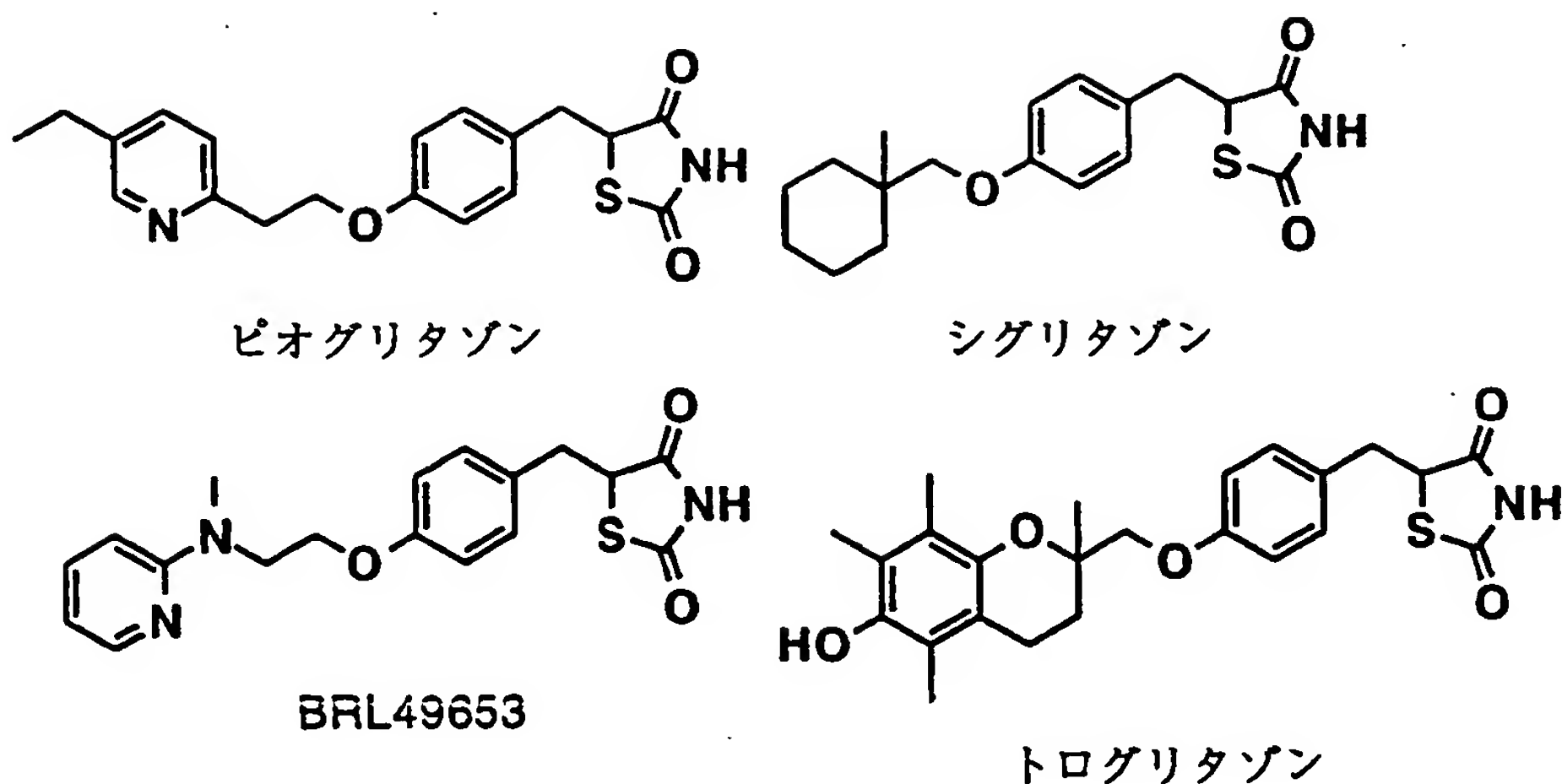
(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物に関する。

5

背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照)。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R γ 受容体であり、P P A R γ の転写活性を増大させることが判明している
 5 (Endocrinology, 137, 4189-4195 (1996); Cell, 83, 803-812 (1995); Cell, 83, 813-819 (1995); J. Biol. Chem, 270, 12953-12956 (1995) 参照)。

従って、P P A R γ の転写活性を増大させる P P A R γ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。

核内受容体 P P A R γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem, 272,
 10 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997) 参照)。従って、P P A R γ を
 15 活性化するのみならず P P A R γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤、逆に、P P A R γ 活性を抑制したり、P P A R γ 蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。

これらのことから P P A R γ 受容体の活性化剤（アゴニスト）、その転写活性を抑制するアンタゴニスト、また蛋白自身の発現を増加あるいは抑制できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は、糖尿病、肥満、シンドローム X、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、
5 循環器系疾患、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一般式（I A）で示される本発明化合物の一部は、特開昭 61-126061 号、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書で開示されており、特開昭 61-126061 号明細書では、ホスホリパーゼ阻害活性、ロイコトリ
10 エン拮抗活性（アレルギー性各種疾患、血栓症、炎症等の治療）、5 α -リダクターゼ阻害活性（前立腺肥大症、脱毛症、アクネの予防および／または治療剤）、アルドース還元酵素阻害活性（糖尿病合併症の予防および／または治療剤）を有していることが記載されており、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558
号および特開昭 64-85954 号明細書では 5 α -リダクターゼ阻害活性を有してい
15 ることが記載されている。

発明の開示

本発明者らは、P P A R γ 型受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I A）で示される本発明化合物が目的を達
20 成することを見出し、本発明を完成した。

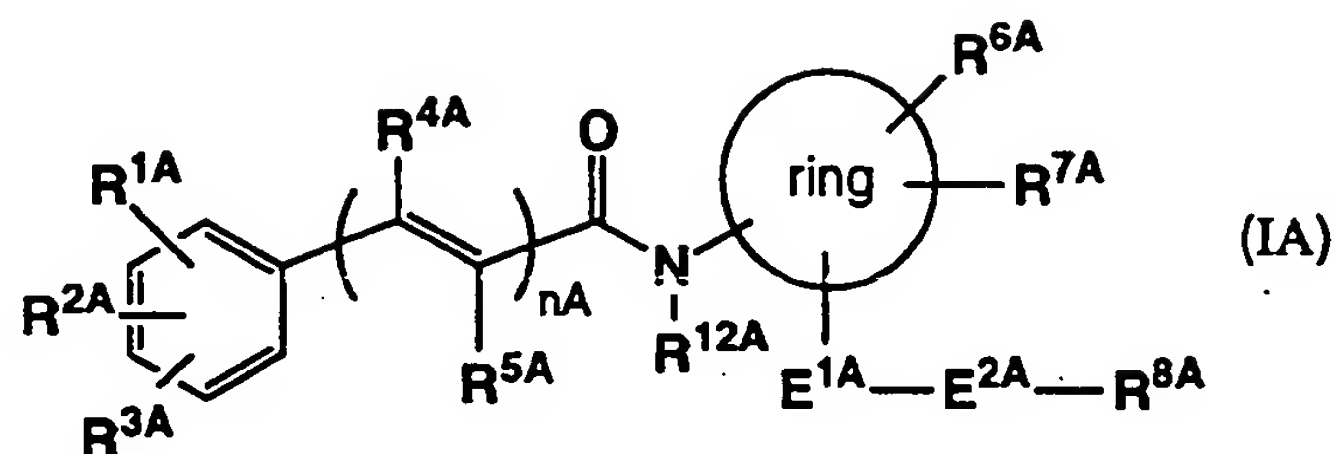
また、一般式（I A）で示される化合物が、P P A R γ 型受容体の制御作用、血糖降下作用および脂質低下作用を有しているとの知見は、これまで全く報告されておらず、今回初めて見出されたものである。また、一般式（I A）で示される化合物の一部はホスホリパーゼ阻害活性、ロイコトリエン拮抗活性、
25 5 α -リダクターゼ阻害活性、アルドース還元酵素阻害活性を有していること

は公知であるが、これらのことから PPAR γ 型受容体の制御作用が予想されるものではない。

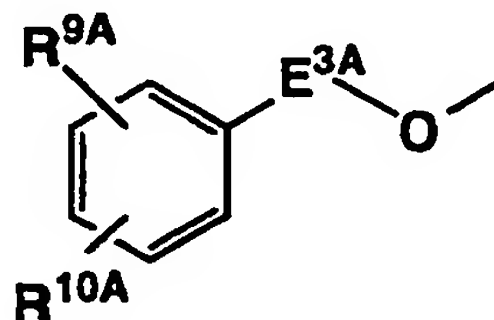
本発明は、

1) 一般式 (IA)

5



(式中、R^{1A}、R^{2A}およびR^{3A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、
10 ニトロ基または一般式



(式中、R^{9A}およびR^{10A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C₃～8シクロアルキル基、
15 -C₁～4アルキレン-C₃～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、E^{3A}はC₁～4アルキレン基を表わす。)を表わし、
R^{4A}およびR^{5A}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁～4アルキル基を表わし、

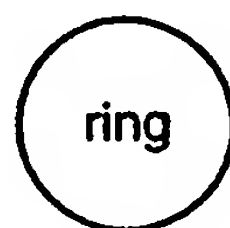
20 R^{6A}およびR^{7A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁

～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C3～8シクロアルキル基、
 -C1～4アルキレン-C3～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、

R^{8A}はCOOR^{11A}基（基中、R^{11A}は水素原子またはC1～4アルキル基
 5 を表わす。）または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

E^{1A}は酸素原子または硫黄原子を表わし、

E^{2A}はC1～8アルキレン基を表わし、



10

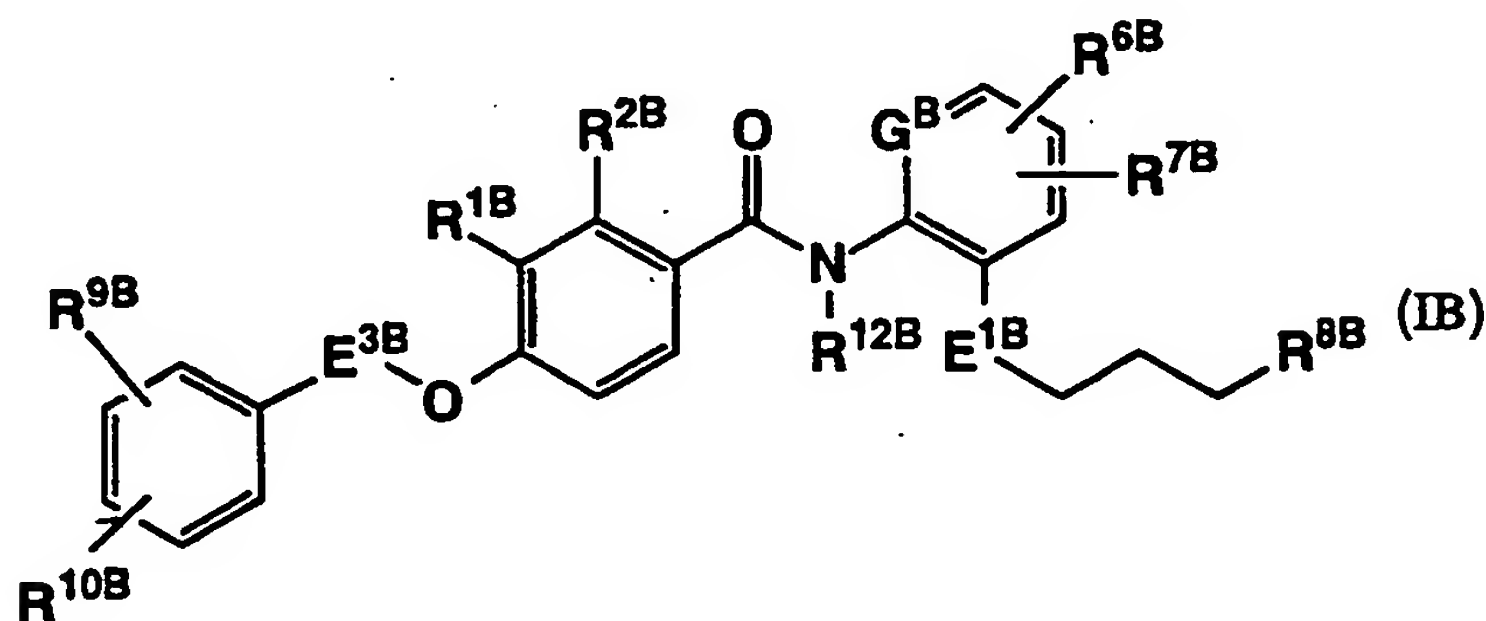
はベンゼン環またはピリジン環を表わし、

R^{12A}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、

n^Aは0または1を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩、または
 それらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容

15 体γ型制御剤、

2) 一般式 (IB)



(式中、 R^1B および R^2B はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表わし、

R^6B 、 R^7B 、 R^9B および $R^{10}B$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シクロブチルメチル基、またはニトロ基を表わし、

R^8B は $COOR^{11}B$ 基(基中、 $R^{11}B$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

E^1B は酸素原子または硫黄原子を表わし、

10 E^3B は $C1\sim4$ アルキレン基を表わし、

G^B は窒素原子または炭素原子を表わし、

$R^{12}B$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。

ただし、

1) R^8B が $COOR^{11}B$ を表わし、かつ G^B が炭素原子を表わし、かつ R^6B および R^7B が同時に水素原子を表わし、かつ $R^{12}B$ が水素原子を表わし、かつ R^1B および R^2B が同時にメチル基または塩素原子を表わすとき、 R^9B および $R^{10}B$ は $C5\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、またはニトロ基を表わす。

2) G^B が炭素原子を表わし、かつ R^6B および R^7B のどちらか一方が水素原子を表わし、もう一方が水素原子、 $C1\sim6$ アルキル基、 $C1\sim6$ アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基を表わすとき、 R^1B および R^2B は水素原子を表わさない。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、および

3) 一般式(I B)で示される化合物、およびそれらの非毒性塩の製造方法に
25 関する。

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、
5 E、ZおよびE Z混合物であるものが含まれる。分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体（光学異性体）も含まれる。

一般式（IA）中、R^{4A}、R^{5A}、R^{11A}、R^{12A}によって表わされるC
1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの
10 異性体基を表わす。

一般式（IA）中、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{9A}、R^{10A}
によって表わされるC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブ
チル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を
表わす。

15 一般式（IA）中、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{9A}、R^{10A}
によって表わされるC 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポ
キシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチ
ルオキシ基およびそれらの異性体を表わす。

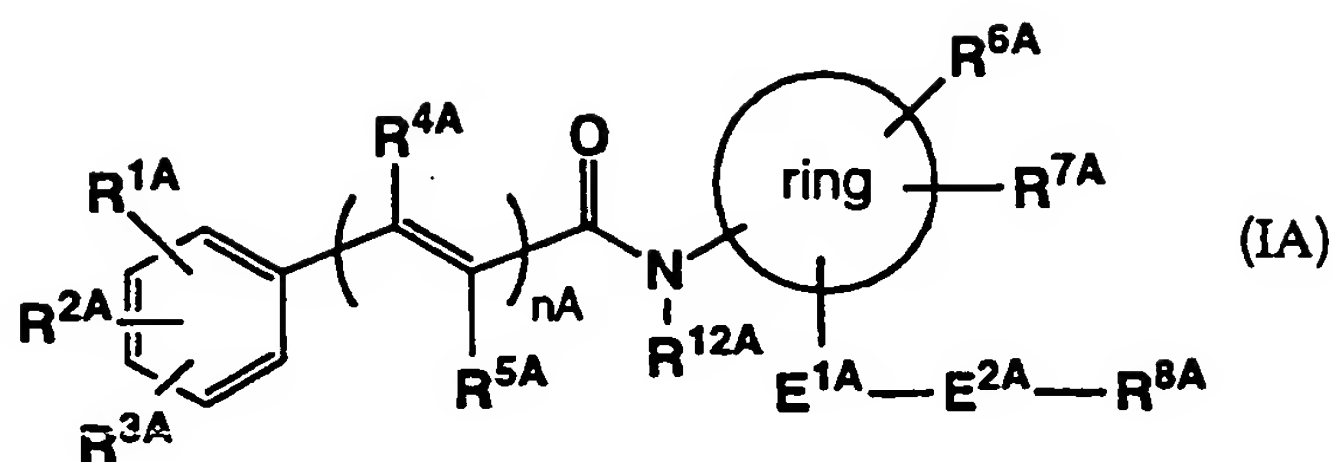
一般式（IA）中、E^{3A}によって表わされるC 1～4アルキレン基とは、メ
20 チレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基
を表わす。

一般式（IA）中、E^{2A}によって表わされるC 1～8アルキレン基とは、メ
チレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサ
メチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基を表わ
25 す。

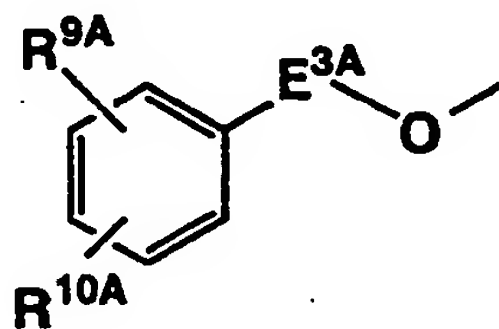
一般式（IA）中、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{9A}、R^{10A}

請求の範囲

1. 一般式 (IA)



(式中、R^{1A}、R^{2A}およびR^{3A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基または一般式



(式中、R^{9A}およびR^{10A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C₃～8シクロアルキル基、
15 -C₁～4アルキレン-C₃～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、E^{3A}はC₁～4アルキレン基を表わす。)を表わし、R^{4A}およびR^{5A}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁～4アルキル基を表わし、

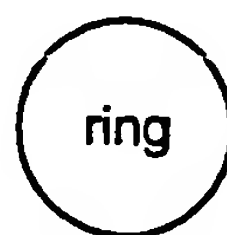
R^{6A}およびR^{7A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C₃～8シクロア
20

ルキル基、 $-C_{1\sim4}$ アルキレン $-C_{3\sim8}$ シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、

R_{8A} は $COOR_{11A}$ 基（基中、 R_{11A} は水素原子または $C_{1\sim4}$ アルキル基を表わす。）または $1H$ -テトラゾール -5 -イル基を表わし、

5 E_{1A} は酸素原子または硫黄原子を表わし、

E_{2A} は $C_{1\sim8}$ アルキレン基を表わし、



10 はベンゼン環またはピリジン環を表わし、

R_{12A} は水素原子または $C_{1\sim4}$ アルキル基を表わし、

n_A は0または1を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤。

15

2. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤。

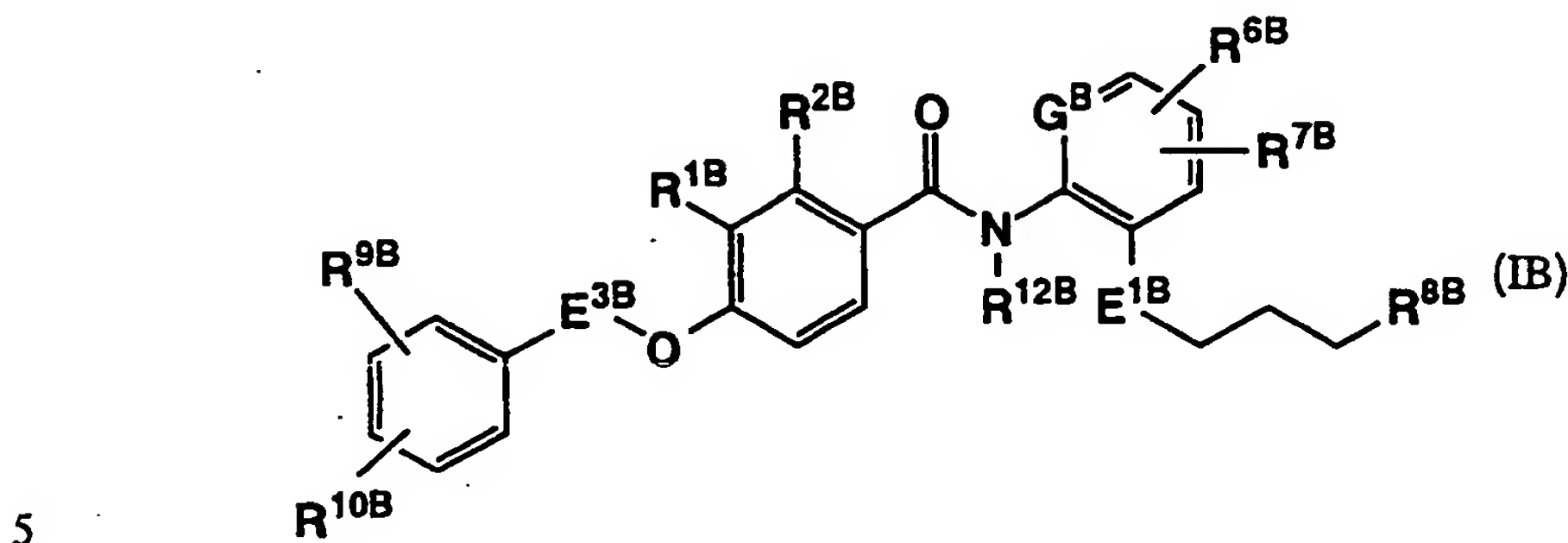
3. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する脂質低下剤。

20

4. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糖尿病、肥満、シンドロームX、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血

症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症の予防および／または治療剤。

5. 一般式 (I B)



(式中、R^{1B}およびR^{2B}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表わし、

- 10 R^{6B}、R^{7B}、R^{9B}およびR^{10B}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シクロブチルメチル基、またはニトロ基を表わし、

R^{8B}はCOOR^{11B}基(基中、R^{11B}は水素原子またはC₁～4アルキル基を表わす。)または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

- 15 E^{1B}は酸素原子または硫黄原子を表わし、

E^{3B}はC₁～4アルキレン基を表わし、

G^Bは窒素原子または炭素原子を表わし、

R^{12B}は水素原子またはC₁～4アルキル基を表わす。

ただし、-

- 20 1) R^{8B}がCOOR^{11B}を表わし、かつG^Bが炭素原子を表わし、かつR^{6B}およびR^{7B}が同時に水素原子を表わし、かつR^{12B}が水素原子を表わし、か

つ R^1B および R^2B が同時にメチル基または塩素原子を表わすとき、 R^9B および $R^{10}B$ は $C_5 \sim 8$ アルキル基、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、またはニトロ基を表わす。

- 2) G^B が炭素原子を表わし、かつ R^6B および R^7B のどちらか一方が水素原子を表わし、もう一方が水素原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基を表わすとき、 R^1B および R^2B は水素原子を表わさない。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

10 6. 化合物が、

- (1) 4-(2-(4-((1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)ブタン酸、
 (2) 4-(2-(4-((1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-5-メチルフェノキシ)ブタン酸、
 15 (3) 4-(2-(4-((1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-6-フルオロフェノキシ)ブタン酸、
 (4) N-(2-(3-(テトラゾール-5-イル)プロポキシ)フェニル)-2,3-ジメチル-4-((1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)ベンズアミド、

- 20 またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲5に記載の化合物。

配列表

Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor γ type

<130> ONF-2747PCT

<150> JP 9-214960

<151> 1997-08-08

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc 60

gcgacggagt actgtccctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	WO, 86/05779, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 9 October, 1986 (09. 10. 86) & EP, 218728, A1 & JP, 62-502685, A & JP, 63-159342, A & US, 4994479, A & US, 5116853, A & US, 5140046, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	WO, 92/18132, A1 (MERCK & CO., INC.), 29 October, 1992 (29. 10. 92), Particularly, page 269, formula (e), page 272, formula (f) (Family: none)	5/ 1-4, 6
Y/ A	EP, 294035, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 7 December, 1988 (07. 12. 88) & JP, 1-139558, A & US, 4935240, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	JP, 5-140062, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 June, 1993 (08. 06. 93) (Family: none)	5/ 1-4, 6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 November, 1998 (09. 11. 98)		Date of mailing of the international search report 17 November, 1998 (17. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 4 relates to medicinal compositions typified by γ -type regulators for peroxisome proliferator-activated receptor containing as the active ingredient amide derivatives represented by the general formula (IA) as set forth in claim 1, nontoxic salts thereof, or hydrates of the same.

The group of inventions as set forth in claim 5 and 6 relates to compounds represented by the general formula (IB) as set forth in claim 5 wherein the substituents in the amide derivatives represented by the above general formula (IA) are restricted, nontoxic salts thereof, or hydrates of the same per se.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

When the disclosure in the description is taken into consideration concerning the reason why the group of inventions as set forth in claims 5 and 6 relates to specific compounds of the general formula (IB) wherein the substituents in the above general formula (IA) are restricted, it appears that the applicant asserts that the compounds represented by the general formula (IB) are novel ones while the compounds represented by the general formula (IA) excluding the above ones are publicly known ones. Accordingly, it appears that the disclosure of claims 1 to 4 involves two inventive concepts, i.e., "invention relating to the use of novel compounds" and "invention of the novel use of publicly known compounds". Moreover, the group of compounds represented by the general formula (IB) as set forth in claim 5 does not appear to provide an idea of a novel fundamental structure from the viewpoint of the prior art. Such being the case, the group of inventions as claimed in claims 1 to 4 and the group of inventions as claimed in claims 5 and 6, and the four compounds as claimed in claim 6 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 1-156950, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 1989 (20. 06. 89) & EP, 291245, A1 & US, 4980372, A	5/ 1-4, 6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-4, 5-6
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 31 October, 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-4, 5-6
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 8 August, 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-4, 5-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁴ A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁴ A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	WO, 86/05779, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9. 10月. 1986 (09. 10. 86) & EP, 218728, A1 & JP, 62-502685, A & JP, 63-159342, A & US, 4994479, A & US, 5116853, A & US, 5140046, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	WO, 92/18132, A1 (MERCK & CO., INC.) 29. 10月. 1992 (29. 10. 92) 特に、第269頁(e)及び第272頁(f)の式 (ファミリーなし)	5/ 1-4, 6
Y/ A	EP, 294035, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7. 12月. 88 (07. 12. 88) & JP, 1-139558, A & US, 4935240, A	5/ 1-4, 6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 11. 98

国際調査報告の発送日

17.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

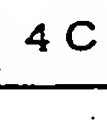
日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 乃至 4 記載の発明は、その請求の範囲 1 における一般式 (I A) で示されるアミド誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ 型制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。
請求の範囲 5 及び 6 記載の発明は、上記一般式 (I A) で示されるアミド誘導体のうち置換基を限定した請求の範囲 5 における一般式 (I B) で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物自体に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲5及び6において、上記一般式(I A)より置換基を限定した一般式(I B)の特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参酌するに、一般式(I B)で示されるものは新規化合物であり、それ以外の一般式(I A)に含まれる化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至4の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲5における一般式(I B)で示される一群の化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至4記載の発明と請求の範囲5及び6記載の発明、及び、請求の範囲6に記載された4つの化合物同士は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	JP, 5-140062, A (小野薬品工業株式会社) 8. 6 月. 1993 (08. 06. 93) (ファミリーなし)	5/ 1-4, 6
Y/ A	JP, 1-156950, A (小野薬品工業株式会社) 20. 6 月. 1989 (20. 06. 89) & EP, 291245, A1 & US, 4980372, A	5/ 1-4, 6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 19. 12 月. 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-4, 5-6
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 31. 10 月. 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-4, 5-6
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 8. 8 月. 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-4, 5-6